

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-120554

(43)Date of publication of application : 12.05.1998

(51)Int.CI.

A61K 9/16
A61K 33/06
A61K 33/08

(21)Application number : 08-294503

(71)Applicant : FUJI CHEM IND CO LTD

(22)Date of filing : 15.10.1996

(72)Inventor : SHIRAI TETSUO
YOKOI SHINICHIRO
MAEDA TAKASHI
TAKAMI KIYOSHI
INAGAKI MITSUJI
MURAKAMI TATSUO

(54) QUICKLY DISPERSIBLE PARTICLE CONTAINING INORGANIC ANTIACID, AND ITS PRODUCTION AND INTERNAL MEDICINE TO BE SUSPENDED ON USE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject particles capable of being suspended in an aqueous medium in a short time by dispersing an inorganic antiacid, a sugar alcohol and a disintegrating agent and subsequently spray-drying the suspension.

SOLUTION: The particles are obtained by homogeneously dispersing an inorganic antiacid (e.g. aluminum hydroxide gel), a sugar alcohol (e.g. mannitol) and a disintegrating agent (e.g. dextrin) in an aqueous medium, and subsequently spray-drying the dispersion. The inorganic antiacid, the sugar alcohol and the disintegrating agent are compounded in amounts of 50–95wt.%, 1–35wt.% and 1–15wt.%, respectively, based on the whole weight of the particles. The particles have large hardness, are hardly pulverized, are easy in storage, can rapidly be dispersed in water, and give mild and non-rough mount touch, since the particles are fine. The particles are convenient for carriage, can rapidly and homogeneously be dispersed and suspended in an aqueous medium, and can orally be administered without giving any uncomfortable touch. The particles are useful for improving the symptoms of digestion acceleration, indigestion, anorexia, gluttony, dull feelings in stomachs, pyrosis, feelings of fullness in stomach and abdomen parts due to indigestion, stomach ache, gastric hyperacidity, etc.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 09.10.2003

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-120554

(43) 公開日 平成10年(1998)5月12日

(51) Int.Cl.⁶
A 61 K 9/16
33/06
33/08

識別記号

F I
A 61 K 9/16
33/06
33/08

R

審査請求 未請求 請求項の数 7 FD (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平8-294503

(22) 出願日 平成8年(1996)10月15日

(71) 出願人 390011877
富士化学工業株式会社
富山県中新川郡上市町横法音寺55番地
(72) 発明者 白井 敏夫
富山県中新川郡上市町横法音寺55番地 富士化学工業株式会社内
(72) 発明者 横井 健一郎
富山県中新川郡上市町横法音寺55番地 富士化学工業株式会社内
(72) 発明者 前田 隆
富山県中新川郡上市町横法音寺55番地 富士化学工業株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 無機制酸剤含有速分散性造粒物、その製造方法及び用時懸濁内服制酸剤

(57) 【要約】

【課題】 携帯に便利で、服用時、水媒質に極めて迅速に均一に懸濁分散し、且つ違和感を持たずに服用し得る細粒状無機制酸剤含有速分散性造粒物及びその製造方法を提供する。

【解決手段】 無機制酸剤、糖アルコール及び崩壊剤を均一に分散させ、噴霧乾燥させることにより得られる、極めて短時間に水媒質に懸濁分散可能な、無機制酸剤含有速分散性造粒物を製造する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】水媒質中で、無機制酸剤、糖アルコール及び崩壊剤を均一に分散させ、噴霧乾燥させることにより得られる無機制酸剤含有速分散性造粒物。

【請求項2】無機制酸剤が、水酸化アルミニウムゲル、水酸化マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、乾燥水酸化アルミニウムゲル、炭酸マグネシウム、沈降炭酸カルシウムの群から選ばれる1種以上からなる請求項1記載の無機制酸剤含有速分散性造粒物。

【請求項3】制酸剤の配合量が造粒物の全量中、50～95重量%である請求項1～2記載の無機制酸剤含有速分散性造粒物。

【請求項4】糖アルコールがソルビトール、マンニトール、キシリトール、還元麦芽糖水飴、エリスリトールからなる群から選ばれる1種以上からなる請求項1～3記載の無機制酸剤含有速分散性造粒物。

【請求項5】崩壊剤が、トウモロコシデンプン、デキストリン、カルメロースカルシウム、部分アルファー化デンプンからなる群から選ばれる1種以上である請求項1～4記載の無機制酸剤含有速分散性造粒物。

【請求項6】水媒質中で、無機制酸剤、糖アルコール及び崩壊剤を均一に分散させ、噴霧乾燥させることを特徴とする請求項1～5記載の無機制酸剤含有速分散性造粒物の製造方法。

【請求項7】請求項1～5記載の無機制酸剤含有速分散性造粒物を有効成分として含有することを特徴とする用時懸濁内服制酸剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、無機制酸剤、糖アルコール及び崩壊剤を均一に分散させ、噴霧乾燥させることにより得られる、極めて短時間に水媒質に懸濁分散可能な、無機制酸剤含有速分散性造粒物及びその製造方法に関する。

【0002】

【従来技術】医療用制酸剤は、消化促進、消化不良、食欲不振、食べ過ぎ、胃もたれ、胸つかえ、消化不良による胃部・腹部膨満感、胃痛、胃酸過多等の症状の改善に用いられる。これらは、通常、細粒剤、顆粒剤及び錠剤等の固形剤として又は液剤として用いられる。これら細粒剤、顆粒剤及び錠剤は、軽量であり、嵩張らないので携帯には便利であるが、服用後の胃内での崩壊や分散に時間を要し、迅速に制酸作用を出現させるという面では問題があった。また、錠剤等は有効量を投与すると形状が大きくなり、健常人でも服用時に咽頭や食道に付着し、滞留することがよく起こりうる。特に咀嚼力や嚥下力が劣る小児や老人のために飲みやすく改良した制酸剤の開発が望まれていた。上記問題点を改善する方法として懸濁液剤があるが、懸濁液剤は、細粒剤、顆粒剤及び

錠剤等の固形剤よりも制酸作用の発現が早い点では優れているが、液剤であるがため容器の包装形態が大きく、重量があることから携帯に不便であり、また、服用時には均一懸濁分散化が必要であること、保管中に経時的な微生物の増殖化や、含有成分の安定性等に多くの問題点があった。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、無機制酸剤、糖アルコール及び崩壊剤を均一に分散させ、噴霧乾燥させることにより得られる、極めて短時間に水媒質に懸濁分散可能な、無機制酸剤含有速分散性造粒物及びその製造方法を提供することを目的とする。より詳しくは、携帯に便利で、服用時、水媒質に極めて迅速に均一に懸濁分散し、且つ違和感を持たずに服用し得る細粒状無機制酸剤含有速分散性造粒物を提供することを目的とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、水媒質中で無機制酸剤、糖アルコール及び崩壊剤を均一に分散させ、噴霧乾燥させることにより得られる無機制酸剤含有速分散性造粒物が、上記問題点を解決し得ることを見し、本発明に至った。本発明の無機制酸剤含有速分散性造粒物は、粒子強度の硬い細粒であるにもかかわらず、この粒子を水に分散させると1～3分内という極めて短時間に、均一に分散した懸濁液となる。

【0005】本発明において用いられる無機制酸剤としては、水に不溶性の金属酸化物、金属水酸化物、金属酸塩又は複合金属化合物等が用いられる。より具体的には、酸化マグネシウム等の金属酸化物、乾燥水酸化アルミニウムゲル、水酸化アルミニウムゲル、水酸化マグネシウム等の金属水酸化物、沈降炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム等の金属炭酸塩、又はメタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、水酸化アルミナマグネシア、合成ヒドロタルサイト等の複合金属化合物等の群から選ばれる1種以上を挙げることができる。好ましくは、無機制酸剤が水酸化アルミニウムゲル、炭酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロキシタルサイト、乾燥水酸化アルミニウムゲル、水酸化マグネシウム、沈降炭酸カルシウムの群から選ばれる1種以上の組み合わせである。

【0006】これら無機制酸剤の配合量は、無機制酸剤含有速分散性造粒物の全量に対して通常50～95重量%、好ましくは70～95重量%、より好ましくは70～85重量%である。なお、これらの無機制酸剤は天然物または合成によって得られるものであってもよく、すでに粉末となったものを用いる場合にはできるだけ粉碎して微粉として用いる方がよい。粒子径としては、15μm以下のものが好ましい。

【0007】糖アルコールとしては、糖類の分子内の還元性末端基が水素添加又は加水分解することにより得られるものであり、原料糖の違いにより種々の糖アルコールがある。本発明ではいずれを用いてもよくまた併用してもよい。具体的には、例えば、ソルビトール、マンニトール、キシリトール、還元麦芽糖水飴、エリスリトール、マルチトール、ラクチトール又はバラチニット等を挙げることができ、好ましくは、ソルビトール、マンニトール、キシリトール、還元麦芽糖水飴、エリスリトール等である。これらの糖アルコールの配合量は、本発明の無機制酸剤含有速分散性造粒物の全量に対して1～35重量%、好ましくは1～25重量%、より好ましくは5～20重量%である。

【0008】崩壊剤としては、デンブン系、セルロース系、ビニール系等の崩壊剤が用いられる。より具体的には、トウモロコシデンブン、ばれいしょでんぶん、デキストリン、ヒドロキシプロビルスター、部分アルファ化デンブン、カルボキシメチルスター、カルボキシメチルカルシウム、カルメロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロビルセルロース等のセルロース系崩壊剤、架橋ポリビニルビロリドン等のビニール系崩壊剤からなる群から選ばれる1種以上を適宜組み合わせて用いることができる。好ましくは、トウモロコシデンブン、デキストリン、カルメロースカルシウム、部分アルファ化デンブンからなる群から選ばれる1種以上の組み合わせである。これらの配合量は、無機制酸剤含有速分散性造粒物の全量に対して1～15重量%、好ましくは5～10重量%である。

【0009】本発明の無機制酸剤含有速分散性造粒物には上記成分のほかに、ケイヒ、ショウジ、赤芽柏、カンゾウ等の生薬類、ジメチルポリシロキサン又はシリコン樹脂等の消泡剤、バラオキシ安息香酸メチル、安息香酸ナトリウム等の防腐剤、ハッカ油、メントール、レモン油等の香料、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸等の甘味剤等を必要に応じて加えることができる。これらの成分は、医薬品や食品等の製造に際し、一般的に用いられるものを適宜、単独または組合せて使用することができる。

【0010】本発明の無機制酸剤含有速分散性造粒物の調製は、湿式造粒方法であるが、噴霧乾燥造粒機にて行うことを特徴とする。一方、通常の湿式造粒方法で、加水練台機、押し出し造粒機、攪拌造粒機又は転動造粒機等で調製した場合は、原料粉体に水を加えて練台や造粒する時に練り込みによる圧密が加わるため、造粒物が高密度で且つ凝集性の強い物性となり、その結果得られた造粒物は水への分散性が悪いものとなる。また、高密度の造粒物の物性を改善するために水の一部をエタノール等の有機溶媒に換える手段もあるが、有機溶媒量が多くなると乾燥後の造粒物は形状が崩れやすくなり、粉立ち

が激しく、且つ流動性が悪くなる等取扱上不便となる。水と有機溶媒の最適混合比を設定し、目的とする物性を有する造粒物を得ることは至難であることに加え、造粒物に有機溶媒が残留する等問題もあり、好ましい方法ではない。

【0011】本発明の無機制酸剤含有速分散性造粒物は、噴霧乾燥造粒法を用いて水系で調製することができ、下記の特徴ある物性を有する。すなわち、得られた造粒物はマイクロスコープ(キーエンスVH-610)での観察から細粒状の球形物であり、且つ極めて流動性が良く(安息角が31～34°)、後工程での輸送、混合及び分包等においてほとんど粒子の崩れがなく、しかも造粒物がボーラスな凝集体となるため水媒質に均一に分散し易い特徴を有し、1～3分以内という極めて短時間に、均一に分散した懸濁液剤となる。この優れた物性を有する本発明の無機制酸剤含有速分散性造粒物を有効成分として含有することを特徴とする用時懸濁内服用制酸剤として使用することができる。

【0012】本発明の造粒物が、細粒状で且つ粒子強度が硬く、水への分散性がよい物性をもたらす機構は次のように推定できる。すなわち、糖アルコールが噴霧乾燥造粒時に無機制酸剤の凝集粒子間に介在し収縮性を抑える働きをすると同時に、その一部が粒子表面に析出し皮膜形成するために水濡れが良くなり、その結果として細粒状の粒子内の崩壊剤へ水を呼び込み易くすることにより、分散性が速く均一分散をもたらすものとみる。この粒子表面の皮膜形成が粒子強度を高める働きをしている。

【0013】本発明の無機制酸剤含有速分散性造粒物の製造方法及び生成物の理化学的性質を以下の実施例及び比較例に示す。なお、各々の実施例又は比較例の処方の成分量は表1に、その理化学的性質は表2に、また分散時の口中の官能試験の結果は表3に示した。

【0014】

【実施例】

実施例1

50Lの容器に精製水25kgを入れ、攪拌しながらマンニトール0.50kg、デキストリン0.48kg、バラオキシ安息香酸メチル0.01kg、アスバルテム0.01kg、乾燥水酸化アルミニウムゲル4.50kg及び水酸化マグネシウム4.00kgをそれぞれ順次加え、ホモジナイザーで均一に分散させる。その後、噴霧乾燥造粒機(ニロ社製、S-50N/R型)を用い、ノズル口径1.4mm、入熱温度230～240°C、排熱温度130～140°Cで、フィード圧10～12kg/cm²で噴霧乾燥し、造粒物9.5kgを得た。得られた造粒物の見掛け密度は0.43であり、安息角は32°であった。

【0015】実施例2～5

実施例1の方法に準拠して表1の実施例2～5の欄に示

す処方により、実施例2～5の各々の球形造粒物を得た。その収量は、実施例2(9.2kg)、実施例3(9.3kg)、実施例4(9.4kg)及び実施例5(9.4kg)であった。

【0016】比較例1及び2

実施例1の方法に準拠して表1の比較例1及び2に示す処方により、比較例1及び2の球形造粒物を得た。その収量は、比較例1(9.3kg)及び比較例2(9.4kg)であった。

【0017】比較例3及び4

表1の比較例3及び4の欄に示す処方原料を攪拌造粒機(パウレック製、バーチカル・グラニュレーター、VG-25)に投入後、ブレード回転数300r.p.m.、クロススクリュー回転数3000r.p.m.で5分間混合し、次に水3.70kgを5分間で添加し、更に5分間攪拌して得られた造粒物を棚式乾燥機で85°Cで7時間乾燥後、不定形造粒物を得た。

【0018】比較例5

比較例3及び4の方法に準拠して、表1の比較例5の欄に示す処方で70%エタノールを4.00kg用いて攪拌して得られた造粒物を得た。

*攪拌し、以下、比較例3と4の同様の方法で調製し、不定形造粒物を得た。

【0019】上記実施例1～5及び比較例1～5の処方を下記表1にまとめて示す。表中の各成分は重量(kg)で示されていて、各成分の合計量は実施例1～5及び比較例1～2では10.0kgであり、比較例3～5では各々5.0kgである。

【0020】下記表2は各実施例及び比較例で得られた生成物の粒子強度試験(74mpass(%))、崩壊試験(分)、水分散での粒度分布(50%平均粒子径(μm)、最大粒子径(μm))及び安息角の測定結果を示す。

【0021】また、下記表3は、上記各実施例及び比較例で得られた造粒物の水分散時の口中での官能試験の結果を示す。表中の記号は以下の意味を示す(◎は全くざらつきがない、○はほとんどざらつきがない、△は少しざらつきがある、×はざらつきが強い)。

【0022】

【表1】

	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5
乾燥水酸化アルミニウムゲル	4.50					4.50	4.50	2.25		
水酸化マグネシウム	4.00					4.00	4.00	2.00		
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム		8.00							4.00	4.00
合成ヒドロタルサイト										
マンニトール	0.50								0.25	
ソルビトール		0.50	0.50	1.48					0.25	0.25
還元麦芽糖		0.50							0.25	0.25
キシリトール			0.50							
乳糖										
デキストリン	0.48								0.49	0.49
トウモロコシデンプン		0.98	0.48							
カルメロースカルシウム	0.50		0.02	0.02	0.02	0.50	0.48	0.48	0.25	
その他	0.02	0.02				0.02	0.02	0.02	0.01	0.01
重量合計(kg)	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	5.0	5.0
造粒方法	噴霧乾燥	攪拌造粒	攪拌造粒							

【0023】

【表2】

評価項目	試料	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5
粒子強度試験											
74 μm pass (%)		3.2	3.0	2.6	2.9	3.9	21.2	3.0	4.1	2.9	34.8
崩壊試験	(分)	2.6	2.8	1.6	3.0	2.2	26.8	39.8	44.2	43.5	24.6
水分散での粒度分布											
50%平均粒子径 (μm)	10.1	8.4	10.3	9.8	12.1	34.9	119.1	148.6	182.3	49.1	
最大粒子径 (μm)	62	44	62	44	62	176	500	700	700	250	
安息角	(°)	32	33	34	31	32	33	32	39	40	43

【0024】

* * 【表3】

評価項目 バネラー	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5
A	◎	◎	○	○	○	△	×	×	×	△
B	◎	○	◎	◎	◎	△	×	×	×	×
C	○	◎	◎	◎	○	×	×	×	×	×
D	◎	◎	◎	◎	◎	×	△	×	×	△
E	◎	◎	○	◎	◎	△	×	×	×	△

◎ 全くざらつきがない。 ○ほとんどざらつきがない。 △少しざらつきがある。 × ざらつきが強い。

【0025】試験方法

(1) 粒子強度試験

試料10gを秤り、錠剤摩損度試験器（薺垣医理科製4G-18型）にφ10mm、6R、φ2mmのガラスビーズ10gと共に入れ、10分間回転させた後、74 μm の篩で試料を篩過し、通過（pass）量を秤量し、試料10gで除して74 μm 通過量をパーセンテージで表す。この数値が高いほど粒子強度が弱く粉化しやすい。

【0026】(2) 崩壊試験

日局崩壊試験装置を用いて以下の方法で崩壊試験を行った。試料をメッシュ150 μm の篩であるい、篩い上の残留物0.1gをメッシュ150 μm の網を取り付けた補助筒に入れ、37°C水中で上下運動を行う。試料の残留物が補助筒内に、認めなくなるまでの時間を測定した。崩壊の早いものほど短時間で残留物が消失する。

【0027】(3) 水分散での粒度分布測定試験

レーザー回折式粒度分布測定装置（日機装製とマイクロトランクMKII SPA型）を使って、水に分散させた試料の粒度分布を測定した。50%平均粒子径と最大粒子径を表4と表5に示した。

30 【0028】(4) 安息角の測定

安息角測定装置（パウダーテスター、ホソカワミクロン製）を用い、所定量の試料を静かに振とうさせながら、測定用テーブルに落とし、テーブルの周囲から試料がこぼれはじめたら振とうを停止し、分度器で安息角を測定する。この安息角が低いほど流動性が良い。

【0029】(5) 水分散時の口中での官能試験

口中でのざらつきをバネラー5名（男子3名、女子2名）による官能試験によって評価した。すなわち、水10mL中に試料1gを添加し、手で軽く揺すり分散させ、懸濁液剤とし、3分後に口に全量を含みざらつき感を評価した。

【0030】表2の結果からは、実施例1～5の処方得られる本発明の造粒物は、粒子強度が硬くて粉化し難く、且つ水への分散が速い、また分散粒子が微細で原料粒子に近い状態になり口に含んでもまろやかでざらつき感がないことが判る。一方、比較例1と比較例5の処方による造粒物は粒子強度が弱く、水への均一分散もやや遅く口に含むとざらつき感がある。比較例2、比較例3及び比較例4の処方による造粒物は粒子強度は硬く粉化し難いものであるが、水に分散させた場合は崩壊が遅く

凝集物が多く残り、また口に含むとざらつき感が強い。

【0031】

【発明の効果】本発明により、無機制酸剤、糖アルコール及び崩壊剤を均一に分散させ、噴霧乾燥させることにより得られる、極めて短時間に水媒質に懸濁分散可能な、無機制酸剤含有速分散性造粒物及びその製造方法を提供することができた。本発明の造粒物は、粒子強度が硬くて粉化し難く保管が容易であり、且つ水への分散が速く、また分散粒子が微細で原料粒子に近い状態になり*

*口に含んでもまろやかでざらつき感がなく、用時懸濁内服制酸剤として最適である。さらにこの造粒物は、携帯に便利で、服用時、水媒質に極めて迅速に均一に懸濁分散し、且つ違和感を持たずに服用し得る細粒状無機制酸剤含有速分散性造粒物であり、消化促進、消化不良、食欲不振、食べ過ぎ、胃もたれ、胸つかえ、消化不良による胃部・腹部膨満感、胃痛、胃酸過多等の症状の改善に用いられる用時懸濁内服用制酸剤として極めて有用である。

フロントページの続き

(72)発明者 高見 潔

富山県中新川郡上市町横法音寺55番地 富士化学工業株式会社内

(72)発明者 稲垣 満二

富山県中新川郡上市町横法音寺55番地 富士化学工業株式会社内

(72)発明者 村上 達夫

富山県中新川郡上市町横法音寺55番地 富士化学工業株式会社内